

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

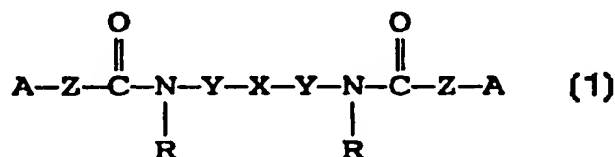
<b>(51) 国際特許分類</b> <b>C07C 235/34, 235/36, 235/38, C07D</b> <b>213/40, 213/76, 295/12, A61K 31/16,</b> <b>31/245, 31/44, 31/495</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO98/16497</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 1998年4月23日 (23.04.98)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP97/03603  <b>(22) 国際出願日</b> 1997年10月8日 (08.10.97)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平8/269547      1996年10月11日 (11.10.96)      JP  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 興和株式会社(KOWA CO., LTD.)(JP/JP) 〒460 愛知県名古屋市中区錦三丁目6番29号 Aichi, (JP) <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</b> 石渡博之 (ISHIWATA, Hiroyuki)(JP/JP) 〒272 千葉県市川市菅野1-8-3 Chiba, (JP) 壁谷源嗣 (KABEYA, Mototsugu)(JP/JP) 〒189 東京都東村山市野口町2-17-43 Tokyo, (JP) 白土正三 (SHIRATSUCHI, Masami)(JP/JP) 〒208 東京都武蔵村山市残堀4-43-2 Tokyo, (JP) 服部幸男 (HATTORI, Yukio)(JP/JP) 〒300-12 茨城県牛久市神谷5-32-17 Ibaraki, (JP) 中尾裕史 (NAKAO, Hiroshi)(JP/JP) 〒300 茨城県土浦市富士崎1-1-13-1102 Ibaraki, (JP) 名古屋隆生 (NAGOYA, Takao)(JP/JP) 〒300 茨城県土浦市中1300-12 Ibaraki, (JP) 佐藤精一 (SATO, Seiichi)(JP/JP) 〒167 東京都杉並区上荻4-4-1-202 Tokyo, (JP)	<b>(11) 国際公開番号</b> WO98/16497  <b>(43) 国際公開日</b> 1998年4月23日 (23.04.98)  <b>(74) 代理人</b> 弁理士 有賀三幸, 外 (ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP)  <b>(81) 指定国</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>添付公開書類</b> 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。	

**(54) Title: NOVEL DIAMIDE COMPOUNDS AND DRUGS CONTAINING THE SAME**

**(54) 発明の名称** 新規なジアミド化合物及びこれを含有する医薬

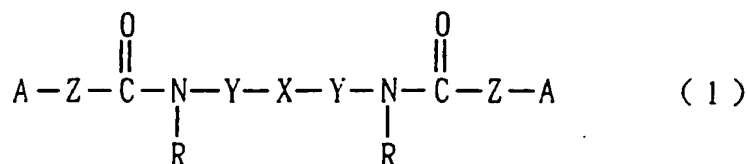
**(57) Abstract**

Compounds represented by general formula (1) and drugs containing the same, (wherein A represents optionally substituted phenyl, naphthyl, dihydronaphthyl, indenyl, pyridyl, indolyl, isoindolyl, quinolyl or isoquinolyl; X represents optionally substituted lower alkylene, etc.; Y represents a single bond, alkylene, etc.; Z represents -CH=CH-, -C≡C-, -(CH=CH)<sub>2</sub>-, -C≡C-CH=CH-, -CH=CH-C≡C-, etc.; and R represents hydrogen, lower alkyl, etc.). Because of their excellent IgE antibody production inhibitory effects, these compounds are useful as antiallergic agents, etc.



(57) 要約

本発明は、次の一般式(1)



〔式中、Aは置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、ジヒドロナフチル基、インデニル基、ピリジル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基又はイソキノリル基を示し、Xは置換基を有していてもよい低級アルキレン基等を示し、Yは単結合、又はアルキレン等を示し、

Zは基-CH=CH-、-C≡C-、-(CH=CH)<sub>2</sub>-、-C≡C-CH=CH-、-CH=CH-C≡C-などを示し、Rは、H、低級アルキル基等を示す〕

で表される化合物及びこれを含有する医薬に関する。この化合物は優れたIgE抗体産生抑制作用を有するため、抗アレルギー剤等として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	ES	スペイン	LK	スリランカ	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FR	フランス	LS	レソト	SI	スロベニア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SK	スロバキア共和国
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャド
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア共和国	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GR	ギリシャ		ラヴィニア共和国	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モリタニア		トリニダード
CF	中央アフリカ共和国	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	IS	アイスランド	MX	メキシコ	US	米国
CH	スイス	IT	イタリア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CI	コート・ジボアール	JP	日本	NL	オランダ	VN	ベトナム
CM	カメルーン	KE	ケニア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CN	中国	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CU	キューバ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド		
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	RU	ロシア連邦		
EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SD	スーダン		

## 明 細 書

## 新規なジアミド化合物及びこれを含有する医薬

## 技術分野

本発明は、新規なジアミド化合物及びこれを有効成分とするアレルギー性免疫疾患の予防、治療に有用な医薬に関する。

## 背景技術

免疫グロブリン（Ig）の一種であるIgEは、生体内で免疫細胞がアレルゲンと接触することを引き金として、B細胞から分化したIgE産生細胞によって産生されるアレルゲン特異的な分子である。

IgEはアレルギーの標的臓器で産生され、アレルギー反応における中心的なエフェクター細胞である肥満細胞あるいは好塩基球表面の受容体に結合する（感作状態）。感作後、生体内にアレルゲンが侵入し、特異的IgEと反応することによる刺激を受けた肥満細胞からは、ヒスタミン、ロイコトリエン類、プロスタグランジン類、PAF等のアレルギー性化学伝達物質あるいはトリプターゼ等の傷害性酵素が遊離され、血管の透過性亢進、平滑筋収縮、血管拡張といった即時相のアレルギー反応が惹起される。更に、刺激を受けた肥満細胞からはIL-4等、他の免疫系細胞を直接活性化するサイトカインも分泌される。その結果として好酸球、好塩基球等が組織に浸潤し、これらの炎症細胞が分泌するアレルギー性化学伝達物質やMBP等の組織傷害性たんぱく質が遅発相のアレルギー反応を誘発し、アレルギー症状を長引かせ、重症化させる。

このことから、IgEはアレルギー疾患発症に根本的なところで関与する物質であると考えられる。

そこで、これまでに抗アレルギー剤の開発を目的として、IgE抗体産生抑制

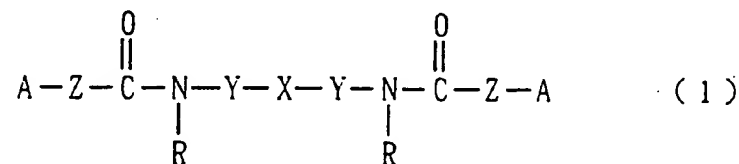
作用を有する化合物がいくつか見出され、報告されているが、必ずしも十分に目的を達成していないのが現状である〔薬理と治療 1994, 22(3), 1369、特開平 1-106818 号、特公平 7-17506 号、特開平 8-92216 号〕。

従って、本発明の目的は、強力な IgE 抗体産生抑制作用を有する化合物を見出し、これを有効成分とするアレルギー性免疫疾患に有効な医薬を提供することにある。

#### 発明の開示

斯かる事実に鑑み、本発明者らは鋭意研究を行った結果、下記一般式 (1) で表される新規なジアミド化合物、その塩又はこれらの溶媒和物が優れた IgE 抗体産生抑制作用を有し、種々のアレルギー性免疫疾患の予防、医薬用の医薬として有用であることを見出し本発明を完成した。

すなわち本発明は、次の一般式 (1)



(式中、A は置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、ジヒドロナフチル基、インデニル基、ピリジル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基又はイソキノリル基を示し；

X は置換基を有していてもよい低級アルキレン基；置換基を有していてもよい脂肪族環状化合物、置換基を有していてもよい芳香族化合物もしくは置換基を有していてもよい複素環化合物の 2 価残基；置換基を有していてもよいイミノ基；硫黄原子又は酸素原子を示し；

Y は単結合又は低級アルキレン基を示し；

Zは基 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-(\text{CH}=\text{CH})_2-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-$ 又は置換基を有していてもよいベンゼン、ピリジン、ピリミジンもしくはピラジンの二価残基を示し；

Rは水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す。

ただし、Xがエチレン基であり、Yが単結合であり、Zが $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり、かつRが水素原子であるときは、Aはフェニル基、4-クロロフェニル基及び4-メトキシフェニル基のいずれでもなく；Xがトリメチレン基であり、Yが単結合であり、Zが $-(\text{CH}=\text{CH})_2-$ であり、かつRが水素原子であるときは、Aは3, 4-ジクロロフェニル基でなく；Xがテトラメチレン基であり、Yが単結合であり、Zが $-\text{CH}=\text{CH}-$ 又は $-(\text{CH}=\text{CH})_2-$ であり、かつRが水素原子であるときは、Aは3, 4-ジヒドロフェニル基、3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル基、3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル基及び3, 4-ジメトキシフェニル基のいずれでもない。)で表される化合物、その塩又はその溶媒和物を提供するものである。

また、本発明は上記化合物を有効成分とする医薬を提供するものである。

更に、本発明は上記化合物及び薬学上許容される担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

更に、本発明は上記化合物の医薬としての使用を提供するものである。

更にまた、本発明は上記化合物の有効量を投与することを特徴とするアレルギー性免疫疾患の処置方法を提供するものである。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明のジアミド化合物は、前記一般式(1)で表されるものであり、これに類似する化合物としては、J. Med. Chem. 1968, 11, 1073記載の5-フェニル-2, 4-ペンタジエン酸誘導体が記載されているが、これは、

抗マラリア剤として記載されているのみで、抗アレルギー剤としての記載はない。また特開昭 60-214766 号公報にも本発明の化合物(1)に類似の化合物が記載されているが、これは 5-リボキシゲナーゼ作用阻害剤としての記載はあるが、IgE 抗体産生抑制作用を有することについては何の記載も存しない。

本発明において、アルキル基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基等における「アルキル」としては、通常炭素数 1~12 の直鎖又は分岐鎖のアルキルが挙げられるが、このうち低級アルキル基が好ましい。ここで低級アルキル基としては炭素数 1~8 の直鎖又は分岐鎖のものが挙げられ、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基及びオクチル基が挙げられるが、このうち炭素数 1~6 のもの、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等が特に好ましい。

また、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基等における「アルコキシ」としては、通常炭素数 1~12 の直鎖又は分岐鎖のアルコキシが挙げられるが、このうち低級アルコキシ基が好ましい。ここで、低級アルコキシ基としては、炭素数 1~8 の直鎖又は分岐鎖のアルコキシ基が挙げられ、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基が挙げられる。これらアルコキシ基のうち炭素数 1~6 のものが好ましい。

低級アルキレン基としては、炭素数 1~8 の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基が挙げられ、具体的にはメチレン基、エチレン基、プロピレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、ヘプタメチレン基、オクタメチレン基等が挙げられる。

また脂肪族環状化合物としては、炭素数 3~8 の飽和環状炭化水素、例えばシ

クロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン等のシクロアルカンが挙げられる。

芳香族化合物としては、ベンゼン、ナフタレン等の炭素数 6 ～ 14 の芳香族化合物が挙げられる。

複素環化合物としては、ピロリジン、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、ホモピペラジン等の 1 ～ 3 個の窒素原子を含む 5 ～ 7 員複素環化合物が挙げられる。

シクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等の炭素数 3 ～ 8 のシクロアルキル基が挙げられる。

アリール基としては、フェニル基、ナフチル基等の炭素数 6 ～ 14 の芳香族基が挙げられる。アラルキル基としてはベンジル基、フェニルエチル基、ナフチルメチル基の  $C_{6H_5}$ 、アリール  $-C_1-$  アルキル基が挙げられる。

アルキルチオ基としては、炭素数 1 ～ 8 のアルキルチオ基が挙げられる。

またハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

式 (1) 中、A はフェニル基、ナフチル基、ジヒドロナフチル基、インデニル基、ピリジル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基又はイソキノリル基を示し、これらの基は 1 ～ 3 個の置換基を有していてもよい。ここで、これらの基の置換基としては、水酸基、ハロゲン原子、1 ～ 3 個のハロゲン原子が置換していてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、1 個又は 2 個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基及びアルキルチオ基が例示される。A としては低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる 1 ～ 3 個が置換したフェニル基が特に好ましい。

X で示される低級アルキレン基としては、炭素数 1 ～ 8 の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基が好ましく、炭素数 5 ～ 8 の直鎖アルキレン基がより好ましく、ヘキサメチレン基が特に好ましい。また X は、エチレン基である場合も好ましい。こ



れらは、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基等の置換基を有していてもよい。このうち、カルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基が置換していてもよい低級アルキレン基が特に好ましい。

また、Xで示される脂肪族環状化合物の2価残基としては、炭素数5～8のシクロアルカンの2価残基が好ましい。Xで示される芳香族化合物の2価残基としてはフェニレン基、ナフチレン基等が挙げられるがフェニレン基が特に好ましい。ここでフェニレン基としては、1, 2-フェニレン基、1, 3-フェニレン基、1, 4-フェニレン基のいずれでもよいが、1, 2-フェニレン基、1, 4-フェニレン基が特に好ましい。Xで示される複素環化合物の2価残基としては、ピリジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ホモピペラジン等の2価残基が好ましい例として挙げられる。Xで示される脂肪族化合物、芳香族化合物及び複素環化合物の2価残基並びにイミノ基には、ハロゲン原子、水酸基、一級、二級もしくは三級のアミノ基が置換していてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、アラルキル基等が置換していてもよい。ここで一級、二級又は三級アミノ基としてはアミノ基、低級アルキルアミノ基又はジ低級アルキルアミノ基が挙げられる。

Xとしては、置換基を有していてもよい脂肪族環状化合物の2価残基、置換基を有していてもよい芳香族化合物の2価残基又は置換基を有していてもよい複素環化合物の2価残基である場合がより好ましい。

Yで示される低級アルキレン基としては、炭素数1～8の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基が好ましい。

Zで示されるベンゼン、ピリジン、ピリミジン又はピラジンの二価残基に置換し得る基としては、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、ニトロ基等が挙げられる。

Rとしては、水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基、アラルキル基が好ましく、特に水素原子、低級アルキル基、炭素数5～8のシクロアルキル基、フェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基が好ましい。

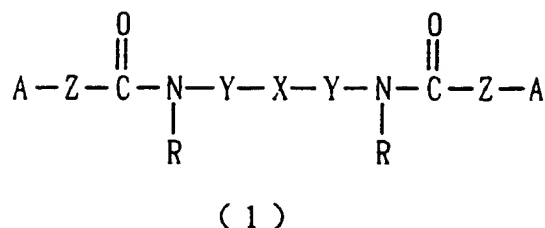
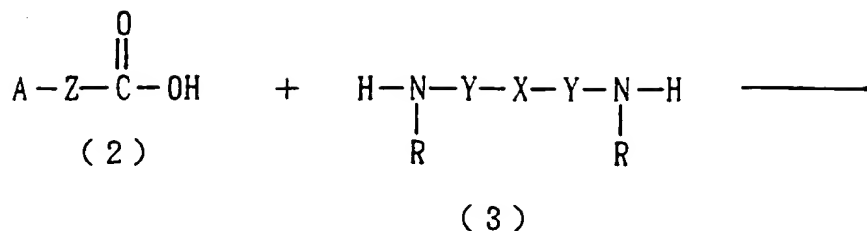
ただし、Xがエチレン基であり、Yが単結合であり、Zが $-C\equiv C-$ であり、かつRが水素原子であるときは、Aはフェニル基、4-クロロフェニル基及び4-メトキシフェニル基のいずれでもない。Xがトリメチレン基であり、Yが単結合であり、Zが $-(CH=CH)_2-$ であり、かつRが水素原子であるときは、Aは3, 4-ジクロロフェニル基でない。またXがテトラメチレン基であり、Yが単結合であり、Zが $-CH=CH-$ 又は $-(CH=CH)_2-$ であり、かつRが水素原子であるときは、Aは3, 4-ジヒドロフェニル基、3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル基、3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル基及び3, 4-ジメトキシフェニル基のいずれでもない。

本発明においては、上記のうち後記実施例3、5、13、15、22、26、29、48、49、51、55及び57で得られる化合物が特に好ましい。

本発明のジアミド化合物(1)の塩としては、薬学的に許容し得る塩であれば特に限定されないが、ジアミド化合物(1)が塩基性化合物の場合には、塩酸塩、硫酸塩等の鉱酸塩；メタンスルホン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩、また、ジアミド化合物(1)が酸性化合物の場合には、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；ピリジン塩、ピコリン塩、トリエチルアミン塩等の有機塩基塩が挙げられる。

また、ジアミド化合物(1)は、水和物等の溶媒和物の形態であってもよい。

ジアミド化合物(1)は例えば次の反応式に従って製造することができる。



〔式中、A、X、Y、Z及びRは前記と同じものを示す〕

すなわち、カルボン酸(2)とジアミン(3)のアミド化反応によって本発明化合物(1)が得られる。

アミド化反応は通常のアミド化反応を利用することができ、例えば、(a)カルボン酸(2)とジアミン(3)を、溶媒中縮合剤の存在下、好ましくは縮合剤及び塩基の存在下に反応させる方法、(b)カルボン酸(2)の反応性誘導体とジアミン(3)を溶媒中で反応させる方法などを適用することが特に好ましい。

本反応で用いられる溶媒としては、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、塩化メチレン、ジクロロエタン等を挙げることができる。塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基あるいは炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基などを使用することができる。縮合剤としては1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-モルホリノエチルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、ジエチルリン酸シアニド、ジフェニルホスホリルアジド、塩化ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジン)ホスフィニル、ヨウ化2-クロロ-1-メチルピリジニウム等を使用することができる。また、カルボン酸の

反応性誘導体としては、酸塩化物等の酸ハロゲン化物、酸アジド、対称酸無水物、ピバリン酸等との混合酸無水物、シアノメチルエステル、p-ニトロフェニルエステル等の活性エステル等を使用することができる。

アミド化反応は、(a)法、(b)法の何れの場合も0℃～100℃の反応温度で、30分～30時間カルボン酸(2)とジアミン(3)を反応させることによって終了する。反応液から化合物(1)と単離・精製は通常の方法を利用できるが、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種のクロマトグラフィー等に付して単離、精製することができる。

このようにして得られた化合物(1)は通常の方法で酸付加塩又は塩基塩とすることができる。

また、反応溶媒、再結晶溶媒などの溶媒和物、特に水和物としてもよい。

本発明のジアミド化合物(1)は、後記実施例に示すように優れたIgE抗体産生抑制作用を有するので、IgEが関与する種々のアレルギー性免疫疾患、例えば喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、炎症性大腸疾患、接触性皮膚炎、アレルギー性眼疾患等の各種アレルギー疾患の予防、治療用の医薬として有用である。

本発明のジアミド化合物(1)又はその塩は、常法により、薬学的に許容される無機又は有機の担体を加えて、固体、半固体、液体等の種々の経口投与剤又は非経口投与剤とすることができる。

経口投与のための製剤としては、錠剤、丸剤、顆粒剤、軟・硬カプセル剤、散剤、細粒剤、粉剤、乳濁剤、シロップ剤、ペレット剤、エリキシル剤等が挙げられる。非経口投与のための製剤としては、注射剤、点滴剤、輸液、軟膏、ローション、トニック、スプレー、懸濁剤、油剤、乳剤、坐剤、点眼剤等が挙げられる。本発明の有効成分を製剤化するには、常法に従えばよいが、必要により界面活性剤、賦形剤、着色剤、着香剤、保存料、安定剤、緩衝剤、懸濁剤、等張剤その他を適宜使用することができる。

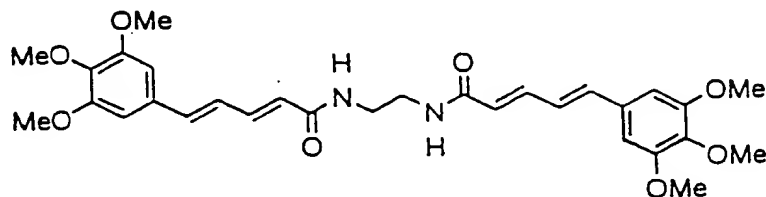
ジアミド化合物(1)又はその塩の投与量は、その種類、治療ないし予防対象疾病の種類、投与方法、患者の症状、患者の年齢、患者の性別、患者の体重、処理時間等によって相違するが、0.01～1000mg/kg-体重/日の量で投与することができる。斯かる投与量は日に一回あるいは数回、例えば2～6回に分けて投与することもできる。

### 実施例

以下、本発明を実施例により更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例1

N, N'-ビス[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル]エチレンジアミンの製造:



エチレンジアミン196mg(0.74mmol)の無水ジメチルホルムアミド(0.9ml)溶液に氷冷下、5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸29.4mg(0.34mmol)、トリエチルアミン0.12ml(0.86mmol)及びジエチルリン酸シアニド0.11ml(0.74mmol)を加えた。氷浴をはずし、室温で1時間攪拌した後、反応混合物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液(4ml)を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、得られた粗油状物(274mg)

をアルミナカラムクロマトグラフィー及びシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することより標題化合物 147 mg (収率 76%) を無色結晶性粉末として得た。

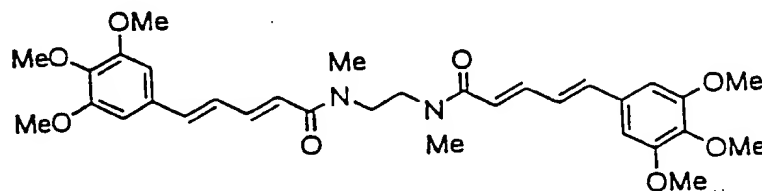
融点: 213 – 214 °C.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 120°C) δ :

3.29(br s, 4H), 3.72(s, 6H), 3.82(s, 12H), 6.11(d, J=15.0Hz, 2H),  
6.79(d, J=15.5Hz, 2H), 6.81(s, 4H), 6.89(dd, J=15.5, 9.9Hz, 2H),  
7.17(dd, J=15.0, 9.9Hz, 2H), 7.66(br s, 2H).

## 実施例 2

N, N' –ビス[5 – (3, 4, 5 –トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) –ジエノイル] –N, N' –ジメチルエチレンジアミンの製造:



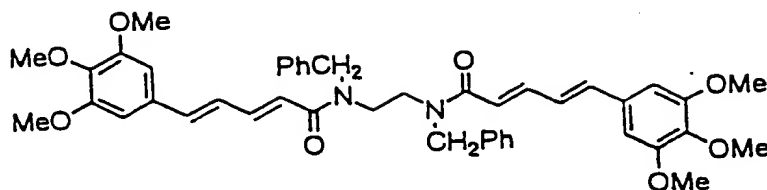
実施例 1 と同様の操作により、5 – (3, 4, 5 –トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) –ジエン酸 198 mg (0.75 mmol) と N, N' –ジメチルエチレンジアミン 29 mg (0.33 mmol) から、標題化合物 147 mg (収率 76%) を無色無定形粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 120°C)(アミド回転異性体の混合物) δ :

3.01(s, 6H), 3.58(s, 4H), 3.71(s, 6H), 3.80(s, 12H), 6.50-6.85(m, 4H),  
6.77(s, 4H), 6.92(dd, J=15.3, 10.4Hz, 2H), 7.20(dd, J=14.6, 10.4Hz, 2H).

## 実施例 3

N, N' -ビス [5 - (3, 4, 5 -トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) -ジエノイル] -N, N' -ジベンジルエチレンジアミンの製造:



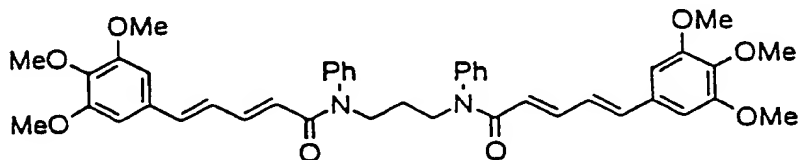
実施例 1 と同様の操作により、5 - (3, 4, 5 -トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) -ジエン酸 241 mg (0.91 mmol) と N, N' -ジベンジルエチレンジアミン 100 mg (0.42 mmol) から、標題化合物 286 mg (収率 94%) を無色無定形粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 120°C) δ :

3.51(s, 4H), 3.71(s, 6H), 3.80(s, 12H), 4.61(s, 4H), 6.59(d, J=14.4Hz, 2H),  
6.78(s, 4H), 6.82(d, J=15.4Hz, 2H), 6.91(dd, J=15.4, 9.5Hz, 2H),  
7.18-7.36(m, 12H).

#### 実施例 4

N, N' -ビス [5 - (3, 4, 5 -トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) -ジエノイル] -N, N' -ジフェニル-1, 3 -ジアミノプロパンの製造:



5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 174 mg (0.66 mmol) と無水ジメチルホルムアミド-無水塩化メチレン (0.1 ml - 5 ml) 溶液に、氷冷下塩化オキサリル 0.080 ml (0.92 mmol) を加えた後、氷浴をはずし室温で30分攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、塩化5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイルの粗結晶を得た。

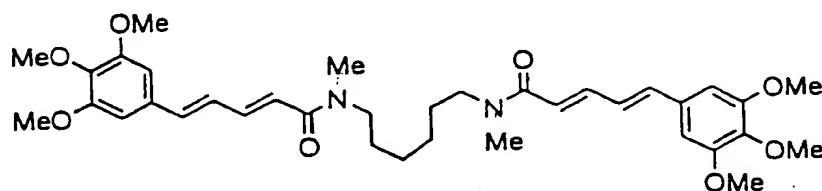
氷冷下、N, N'-ジフェニル-1, 3-ジアミノプロパン 68 mg (0.30 mmol) のピリジン (3 ml) 溶液に塩化5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイルの塩化メチレン (3 ml) 溶液を滴下した。滴下終了後更に1時間攪拌し、反応混合物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、クロロホルム抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、得られた粗油状物 (278 mg) をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標題化合物 126 mg (収率 59%) を無色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 120°C)  $\delta$  :

1.73(br quint,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 3.70(s, 6H), 3.75(br t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 4H),  
3.77(s, 12H), 5.87(d,  $J=14.7\text{Hz}$ , 2H), 6.68-6.83(m, 4H), 6.76(s, 4H),  
7.15-7.28(m, 6H), 7.31-7.47(m, 6H).

#### 実施例 5

N, N'-ビス[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル]-N, N'-ジメチル-1, 6-ジアミノヘキサンの製造:





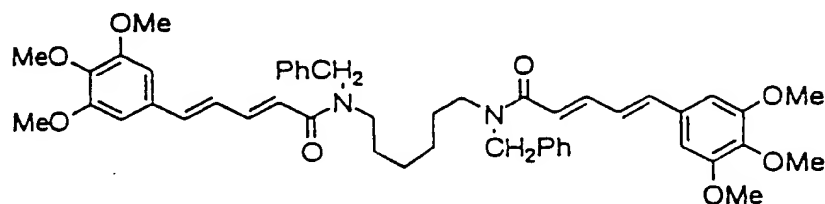
実施例 1 と同様の操作により、5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2 E, 4 E)-ジエン酸 170 mg (0.64 mmol) と N, N'-ジメチル-1, 6-ジアミノヘキサン 47 mg (0.32 mmol) から、標題化合物 194 mg (収率 94%) を無色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 120°C)  $\delta$  :

1.27-1.39(m, 4H), 1.55(br tt,  $J=7.2, 7.2\text{Hz}$ , 4H), 2.96(s, 6H),  
3.37(br t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 4H), 3.72(s, 6H), 3.81(s, 12H), 6.57(d,  $J=14.6\text{Hz}$ , 2H),  
6.79(d,  $J=15.5\text{Hz}$ , 2H), 6.80(s, 4H), 6.96(dd,  $J=15.5, 10.8\text{Hz}$ , 2H),  
7.19(dd,  $J=14.6, 10.8\text{Hz}$ , 2H).

#### 実施例 6

N, N'-ビス[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2 E, 4 E)-ジエノイル]-N, N'-ジベンジル-1, 6-ジアミノヘキサンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2 E, 4 E)-ジエン酸 147 mg (0.56 mmol) と N, N'-ジベンジル-1, 6-ジアミノヘキサン・2塩酸塩 100 mg (0.27 mmol) から、標題化合物 165 mg (収率 77%) を無色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 120°C)  $\delta$  :

1.18-1.31(m, 4H), 1.41-1.56(m, 4H), 3.33(br t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 4H), 3.72(s, 6H),

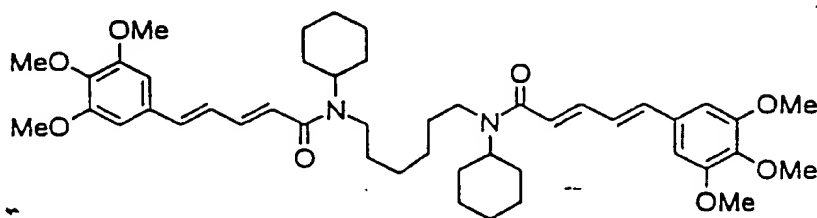
3.80(s, 12H), 4.61(s, 4H), 6.60(d, J=14.7Hz, 2H), 6.80(s, 4H).

6.81(d, J=15.6Hz, 2H), 6.69(dd, J=15.6, 10.5Hz, 2H), 7.18-7.35(m, 12H).

#### 実施例 7

6.96

N, N' -ビス [5 - (3, 4, 5 -トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) -ジエノイル] -N, N' -ジシクロヘキシル -1, 6 -ジアミノヘキサンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、5 - (3, 4, 5 -トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) -ジエン酸 154 mg (0.58 mmol) と N, N' -ジシクロヘキシル -1, 6 -ジアミノヘキサン・2 塩酸塩 102 mg (0.29 mmol) から、標題化合物 167 mg (収率 75%) を淡褐色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 120°C)  $\delta$  :

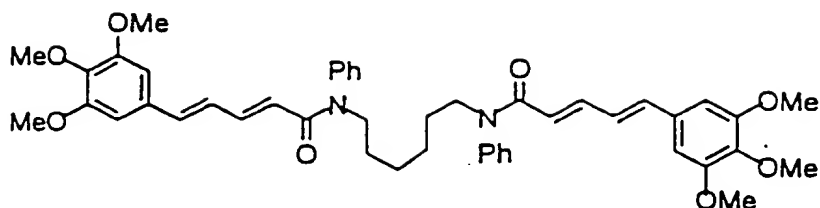
1.03-1.83(m, 28H), 3.25(br t, J=7.7Hz, 4H), 3.72(s, 6H), 3.81(s, 12H).

3.85-4.01(m, 2H), 6.55(d, J=14.7Hz, 2H), 6.78(d, J=15.4Hz, 2H), 6.80(s, 4H).

6.97(dd, J=15.4, 10.7Hz, 2H), 7.20(d, J=14.7, 10.7Hz, 2H).

#### 実施例 8

N, N' -ビス [5 - (3, 4, 5 -トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) -ジエノイル] -N, N' -ジフェニル -1, 6 -ジアミノヘキサンの製造:



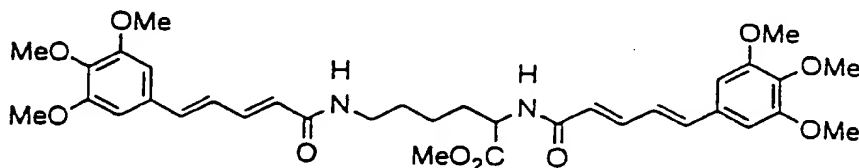
実施例 4 と同様の操作により、5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエン酸 174 mg (0.66 mmol) と N, N' - ジフェニル - 1, 6 - ジアミノヘキサン 89 mg (0.33 mmol) から、標題化合物 149 mg (収率 59%) を無色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 120°C)  $\delta$  :

1.19-1.33(m, 4H), 1.38-1.52(m, 4H), 3.70(br t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 4H), 3.70(s, 6H),  
3.77(s, 12H), 5.90(d,  $J=14.7\text{Hz}$ , 2H), 6.69-6.82(m, 4H), 6.76(s, 4H),  
7.16-7.48(m, 12H).

#### 実施例 9

N $\alpha$ , N $\epsilon$  - ビス [5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエノイル] - リジンメチルエステルの製造 :



実施例 1 と同様の操作により、5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ペ

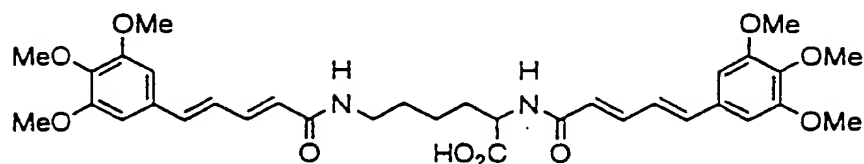
ンター (2 E, 4 E) - ジエン酸 529 mg (2.0 mmol) とリジンメチルエステル・2塩酸塩 233 mg (1.0 mmol) から、標題化合物 451 mg (収率 69%) を無色無定形粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>)(アミド回転異性体の混合物) δ :

1.32-1.53(m, 2H), 1.53-1.68(m, 2H), 1.68-2.00(m, 2H), 3.27-3.45(m, 2H),  
3.75(s, 3H), 3.75-3.90(m, 18H), 4.62-4.74(m, 1H), 6.05(br d, J=15.0Hz, 1H),  
6.14(br, d, J=15.0Hz, 1H), 6.25-6.44(m, 1H), 6.61(s, 2H), 6.33(s, 2H),  
6.68-6.87(m, 5H), 7.00-7.47(m, 2H).  
6.63

#### 実施例 10

N $\alpha$ , N $\epsilon$ -ビス [5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエノイル] - リジンの製造 :



実施例 9 の操作で合成した N $\alpha$ , N $\epsilon$ -ビス [5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエノイル] - リジンメチルエステル 265 mg (0.40 mmol) のメタノール-テトラヒドロフラン (1 ml-1 ml) 溶液に 5 規定水酸化カリウム水溶液 1.0 ml (5.0 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水 (3 ml) 及び濃塩酸 (0.5 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、得られた粗油状物 (234 mg) をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標題化合物 203 mg (収率 80%) を無色無定形粉末として得た。

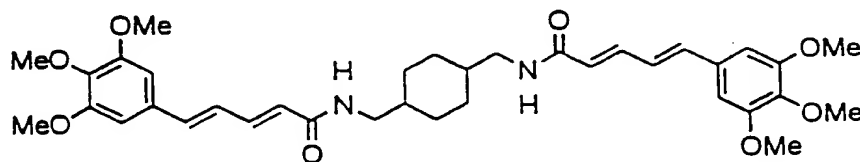
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

(カルボキシル基OHプロトンは観測されなかった)

1.22-1.53(m, 4H), 1.53-1.87(m, 2H), 3.03-3.20(m, 2H), 3.67(s, 6H),  
 3.79(s, 12H), 4.10-4.28(m, 1H), 6.13(br d,  $J=14.8\text{Hz}$ , 1H),  
 6.32(br d,  $J=14.8\text{Hz}$ , 1H), 6.78(br d,  $J=15.2\text{Hz}$ , 1H),  
 6.79(br d,  $J=15.2\text{Hz}$ , 1H), 6.82(br s, 2H), 6.83(br s, 2H),  
 6.99(br dd,  $J=15.2, 11.0\text{Hz}$ , 2H), 7.17(br dd,  $J=14.8, 11.0\text{Hz}$ , 2H),  
 7.80-7.95(m, 1H), 8.05-8.15(m, 1H).

#### 実施例 11

N, N' -ビス [5 - (3, 4, 5 -トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) -ジエノイル] -1, 6 -ビス (アミノメチル) シクロヘキサンの製造 :



実施例 1 と同様の操作により、5 - (3, 4, 5 -トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) -ジエン酸 555 mg (2.1 mmol) と 1, 4 -ビス (アミノメチル) シクロヘキサン 142 mg (1.0 mmol) から、標題化合物 114 mg (収率 18%) を無色無定形粉末として得た。

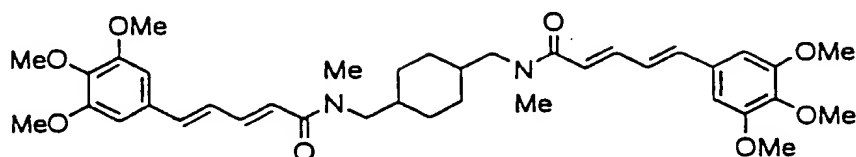
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 120°C)  $\delta$  :

1.29-1.52(m, 8H), 1.52-1.80(m, 2H), 3.13(dd,  $J=6.5, 6.5\text{Hz}$ , 4H), 3.72(s, 6H),  
 3.82(s, 12H), 6.14(d,  $J=15.0\text{Hz}$ , 2H), 6.78(d,  $J=15.4\text{Hz}$ , 2H), 6.80(s, 4H),  
 6.87(dd,  $J=15.4, 9.7\text{Hz}$ , 2H), 7.14(dd,  $J=15.0, 9.7\text{Hz}$ , 2H).

7.50(br t, J=6.5Hz, 2H).

## 実施例 12

N, N' -ビス [5 - (3, 4, 5 -トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) -ジエノイル] -N, N' -ジメチル -1, 4 -ビス (アミノメチル) シクロヘキサンの製造:



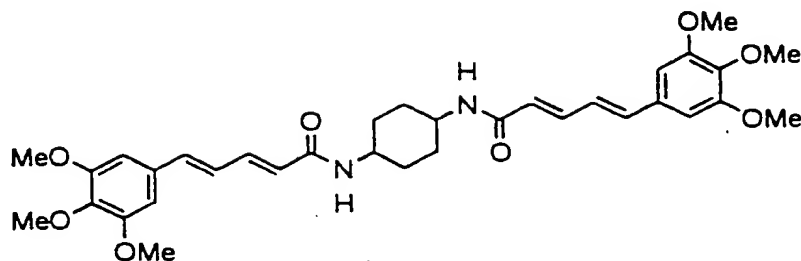
窒素雰囲気下、実施例 11 の操作により合成した N, N' -ビス [5 - (3, 4, 5 -トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) -ジエノイル] -1, 4 -ビス (アミノメチル) シクロヘキサン 100 mg (0.15 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を氷冷した。この溶液に n -ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 M) 0.20 ml (0.32 mmol) を加えた後 10 分攪拌し、更にヨウ化メチル 0.20 ml (3.2 mmol) を加えた。氷浴をはずし室温で 12 時間攪拌した後、反応混合物に 15 % 塩化アンモニウム水溶液 (5 ml) を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、得られた粗油状物 (113 mg) をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標題化合物 62 mg (収率 60 %) を淡黄色無定形粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 120°C) δ :

- 1.30-1.50(m, 8H), 1.75-1.90(m, 2H), 2.98(s, 6H), 3.30-3.40(m, 4H),
- 3.72(s, 6H), 3.82(s, 12H), 6.55-6.85(m, 4H), 6.81(s, 4H),
- 6.97(dd, J=15.4, 10.6Hz, 2H), 7.20(dd, J=14.5, 10.6Hz, 2H).

## 実施例 1 3

N, N' -ビス [5 - (3, 4, 5 -トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) -ジエノイル] -1, 4 -ジアミノシクロヘキサンの製造 :



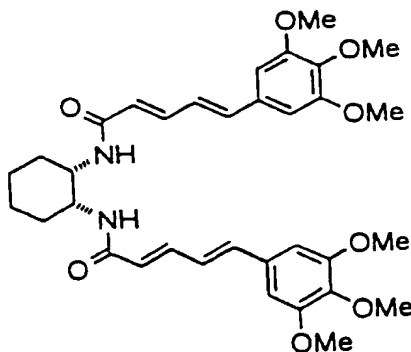
実施例 1 と同様の操作により、5 - (3, 4, 5 -トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) -ジエン酸 4 9 5 mg (2. 2 mmol) と 1, 4 -ジアミノシクロヘキサン 1 1 4 mg (1. 0 mmol) から、標題化合物 1 0 7 mg (収率 1 8 %) を無色無定形粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 120°C) δ :

1. 02-1. 41(m, 4H), 1. 79-1. 96(m, 4H), 3. 54-3. 80(m, 2H), 3. 72(s, 6H),  
3. 82(s, 12H), 6. 11(d, J=14. 9Hz, 2H), 6. 78(d, J=15. 6Hz, 2H), 6. 81(s, 4H),  
6. 87(dd, J=15. 6, 9. 5Hz, 2H), 7. 15(dd, J=14. 9, 9. 5Hz, 2H),  
7. 41(br d, J=6. 8Hz, 2H).

## 実施例 1 4

c i s -N, N' -ビス [5 - (3, 4, 5 -トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) -ジエノイル] -1, 2 -ジアミノシクロヘキサンの製造 :



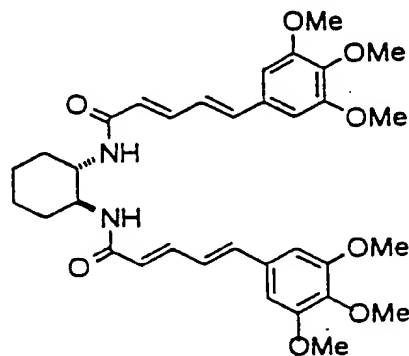
実施例 1 と同様の操作により、5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 175 mg (0.66 mmol) と *cis*-1, 2-ジアミノシクロヘキサン 40 mg (0.33 mmol) から、標題化合物 174 mg (収率 87%) を無色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 120°C)  $\delta$  :

1.33-1.52(m, 2H), 1.54-1.81(m, 6H), 3.76(s, 6H), 3.84(s, 12H),  
4.03-4.16(m, 2H), 6.24(d,  $J=15.0\text{Hz}$ , 2H), 6.77-6.96(m, 4H), 6.83(s, 4H),  
7.19(dd,  $J=15.0, 8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.29(br d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H).

#### 実施例 15

*trans*-N, N'-ビス[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル]-1, 2-ジアミノシクロヘキサンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 495 mg (2.2 mmol) と *trans*-1, 2-ジアミノシクロヘキサン 114 mg (1.0 mmol) から、標題化合物 572 mg (収率 94%) を無色無定形粉末として得た。得られた無定形粉末をメタノール-エーテル-クロロホルムより再結晶し、無色針状晶を得た。

融点: 254-257°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 120°C)  $\delta$  :

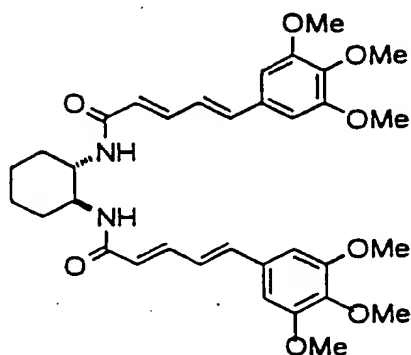
1.22-1.40(m, 4H), 1.64-1.74(m, 2H), 1.89-2.02(m, 2H), 3.62-3.71(m, 2H).



3.72(s, 6H), 3.80(s, 12H), 6.06(d, J=15.1Hz, 2H), 6.75(d, J=15.5Hz, 2H),  
 6.76(s, 4H), 6.84(dd, J=15.5, 9.8Hz, 2H), 7.13(dd, J=15.1, 9.8Hz, 2H),  
 7.30-7.40(m, 2H).

#### 実施例 16

(1S, 2S)-N, N'-ビス[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル]-1, 2-ジアミノシクロヘキサンの製造:



(1S, 2S)

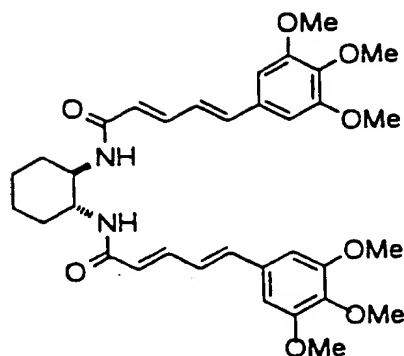
実施例 1 と同様の操作により、5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 177 mg (0.67 mmol) と (1S, 2S)-1, 2-ジアミノシクロヘキサン 39 mg (0.34 mmol) から、標題化合物 134 mg (収率 65%) を無色無定形粉末として得た。得られた無定形粉末をエタノール-エーテルより再結晶し、無色針状晶を得た。

融点: 234-235°C.

比旋光度:  $[\alpha]^{23}_D = +240^\circ$  (c 0.50, CHCl<sub>3</sub>).

#### 実施例 17

(1R, 2R)-N, N'-ビス[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル]-1, 2-ジアミノシクロヘキサンの製造:



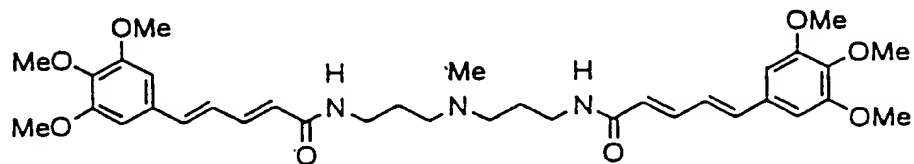
実施例 1 と同様の操作により、5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエン酸 175 mg (0.66 mmol) と (1 R, 2 R) - 1, 2 - ジアミノシクロヘキサン 38 mg (0.33 mmol) から、標題化合物 194 mg (収率 97%) を無色無定形粉末として得た。得られた無定形粉末をエタノール-エーテルより再結晶し、無色針状晶を得た。

融点: 234 - 236 °C.

比旋光度:  $[\alpha]^{23}_D = -240^\circ$  (c 0.50, CHCl<sub>3</sub>).

#### 実施例 18

N, N - ビス [N - [5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエノイル] - 3 - アミノプロピル] メチルアミンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエン酸 295 mg (1.1 mmol) と N, N - ビス (3 - アミノプロピル) メチルアミン 81 mg (0.56 mmol) から、標題化合

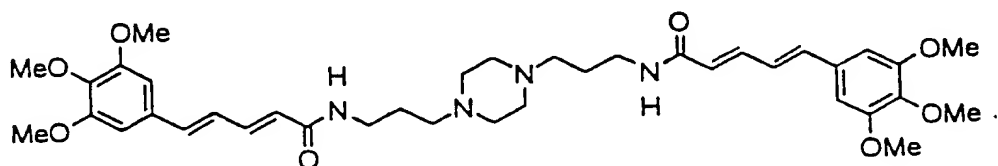
物 3 4 1 mg (収率 9 6 %) を無色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 120°C) [アミド回転異性体の混合物 (7:1)]  $\delta$  :

1. 61 (tt,  $J=7.0, 7.0\text{Hz}$ , 0.5H), 1. 62 (tt,  $J=7.0, 7.0\text{Hz}$ , 3.5H), 2. 16 (s, 0.4H),  
 2. 17 (s, 2.6H), 2. 36 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 0.5H), 2. 37 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3.5H),  
 3. 19 (dt,  $J=7.0, 7.0\text{Hz}$ , 0.5H), 3. 21 (dt,  $J=7.0, 7.0\text{Hz}$ , 3.5H), 3. 72 (s, 5.2H),  
 3. 72 (s, 0.8H), 3. 81 (s, 10.5H), 3. 82 (s, 1.5H), 6. 11 (d,  $J=15.0\text{Hz}$ , 0.2H),  
 6. 12 (d,  $J=15.0\text{Hz}$ , 1.8H), 6. 77 (d,  $J=15.5\text{Hz}$ , 2H), 6. 79 (s, 3.5H),  
 6. 80 (s, 0.5H), 6. 87 (dd,  $J=15.5, 10.0\text{Hz}$ , 2H), 7. 14 (dd,  $J=15.0, 10.0\text{Hz}$ , 0.2H),  
 7. 15 (dd,  $J=15.0, 10.0\text{Hz}$ , 1.8H), 7. 56 (br t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H).

#### 実施例 1 9

1, 4-ビス [N- [5- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ペンター  
 (2 E, 4 E) -ジエノイル] -3-アミノプロピル] ピペラジンの製造 :



実施例 1 と同様の操作により、5- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) -ジエン酸 6 6 0 mg (2. 5 mmol) と 1, 4-ビス (3-アミノプロピル) ピペラジン 2 5 1 mg (1. 3 mmol) から、標題化合物 4 2 4 mg (収率 4 9 %) を無色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 120°C)  $\delta$  :

1. 62 (tt,  $J=6.9, 6.9\text{Hz}$ , 4H), 2. 34 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 4H), 2. 41 (s, 8H),  
 3. 19 (dt,  $J=6.9, 6.9\text{Hz}$ , 4H), 3. 72 (s, 6H), 3. 82 (s, 12H),

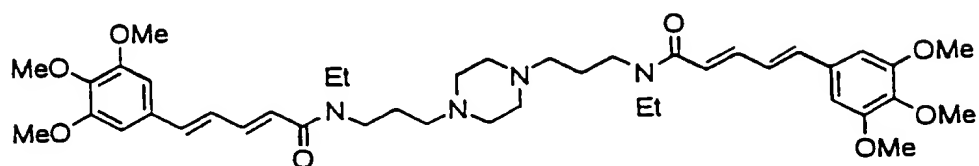
6.09(d, J=15.0Hz, 2H). 6.78(d, J=15.5Hz, 2H). 6.80(s, 4H).

6.87(dd, J=15.5, 9.6Hz, 2H). 7.14(dd, J=15.0, 9.6Hz, 2H).

7.54(br t, J=6.9Hz, 2H).

#### 実施例 20

1, 4-ビス [N-エチル-N- [5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター (2E, 4E)-ジエノイル] -3-アミノプロピル] ピペラジンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター (2E, 4E)-ジエン酸 160 mg (0.61 mmol) と 1, 4-ビス (N-エチル-3-アミノプロピル) ピペラジン 69 mg (0.27 mmol) から、標題化合物 72 mg (収率 36%) を淡黄色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 120°C)  $\delta$  :

1.13(t, J=7.1Hz, 6H), 1.69(tt, J=6.9, 6.9Hz, 4H), 2.32(t, J=6.9Hz, 4H),

2.43(s, 8H), 3.34-3.46(m, 8H), 3.74(s, 6H), 3.83(s, 12H),

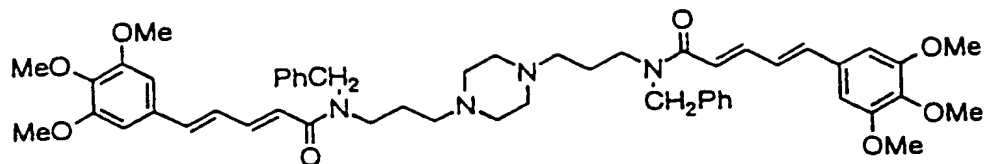
6.60(d, J=14.6Hz, 2H), 6.82(s, 4H), 6.82(d, J=15.5Hz, 2H),

6.98(dd, J=15.5, 10.6Hz, 2H), 7.22(dd, J=14.6, 10.6Hz, 2H).

#### 実施例 21

1, 4-ビス [N-ベンジル-N- [5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター (2E, 4E)-ジエノイル] -3-アミノプロピル] ピペラジン

の製造：



実施例 4 と同様の操作により、5-（3，4，5-トリメトキシフェニル）ペンター（2 E，4 E）-ジエン酸 136 mg（0.51 mmol）と 1，4-ビス（N-ベンジル-3-アミノプロピル）ピペラジン 97 mg（0.26 mmol）から粗結晶を得、この粗結晶をクロロホルム-ヘキサンから再結晶することにより標題化合物 121 mg（収率 54%）を淡黄色結晶性粉末として得た。

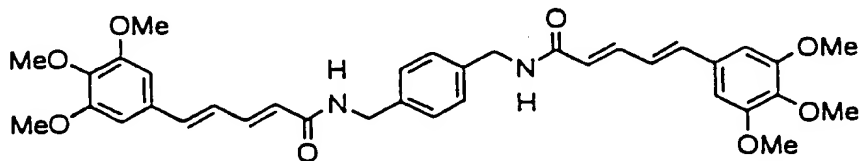
融点：191-193°C.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 120°C) δ：

- 1.68(tt, J=7.0, 7.0Hz, 4H), 2.28(t, J=7.0Hz, 4H), 2.37(s, 8H),
- 3.41(br t, J=7.0Hz, 4H), 3.75(s, 6H), 3.84(s, 12H), 4.66(s, 4H),
- 6.67(d, J=14.7Hz, 2H), 6.83(s, 4H), 6.86(d, J=15.6Hz, 2H),
- 6.98(dd, J=15.6, 10.3Hz, 2H), 7.22-7.38(m, 12H).

## 実施例 2 2

N，N'-ビス[5-（3，4，5-トリメトキシフェニル）ペンター（2 E，4 E）-ジエノイル]-1，4-ビス（アミノメチル）ベンゼンの製造：



実施例 4 と同様の操作により、5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエン酸 318 mg (1.2 mmol) と 1, 4 - ビス (アミノメチル) ベンゼン 68 mg (0.50 mmol) から粗結晶を得、この粗結晶をメタノール-クロロホルム-ヘキサンから再結晶することにより標題化合物 230 mg (収率 73%) を無色微細針状晶として得た。

融点: 228 - 230 °C.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 120°C) δ :

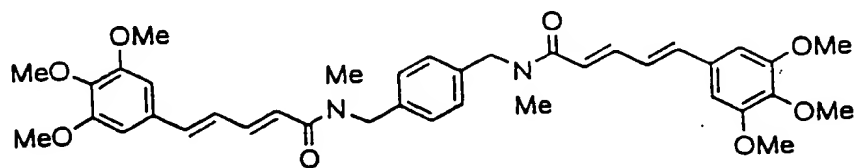
3.72(s, 6H), 3.82(s, 12H), 4.35(d, J=5.9Hz, 4H), 6.17(d, J=15.0Hz, 2H),

6.79(d, J=15.5Hz, 2H), 6.81(s, 4H), 6.89(dd, J=15.5, 9.5Hz, 2H),

7.20(dd, J=15.0, 9.5Hz, 2H), 7.23(s, 4H), 8.03(br t, J=5.9Hz, 2H).

#### 実施例 23

N, N' - ビス [5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエノイル] - N, N' - ジメチル - 1, 4 - ビス (アミノメチル) ベンゼンの製造:



実施例 12 と同様の操作により、実施例 22 の操作で合成した N, N' - ビス [5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエノイル] - 1, 4 - ビス (アミノメチル) ベンゼン 180 mg (0.29 mmol) と ヨウ化メチル 0.45 ml (7.2 mmol) から標題化合物 117 mg (収率 62%) を無色無定形粉末として得た。得られた無定形粉末をクロロホルム-ヘキサンよ

り再結晶し、無色結晶性粉末を得た。

融点：223－226℃.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 120℃)  $\delta$  :

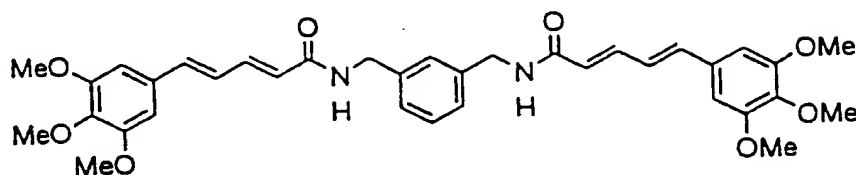
2.96(s, 6H), 3.72(s, 6H), 3.81(s, 12H), 4.61(s, 4H),

6.65(d,  $J=14.7\text{Hz}$ , 2H), 6.80(s, 4H), 6.83(d,  $J=15.1\text{Hz}$ , 2H),

6.97(dd,  $J=15.1, 10.5\text{Hz}$ , 2H), 7.22(s, 4H), 7.27(dd,  $J=14.7, 10.5\text{Hz}$ , 2H).

#### 実施例 24

N, N'-ビス[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル]-1, 3-ビス(アミノメチル)ベンゼンの製造:



実施例1と同様の操作により、5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸180mg(0.68mmol)と1, 3-ビス(アミノメチル)ベンゼン0.045ml(0.34mmol)から粗結晶を得、この粗結晶をメタノール-クロロホルム-ヘキサンから再結晶することにより標題化合物127mg(収率59%)を無色鱗片状晶として得た。

融点：194－195℃.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 120℃)  $\delta$  :

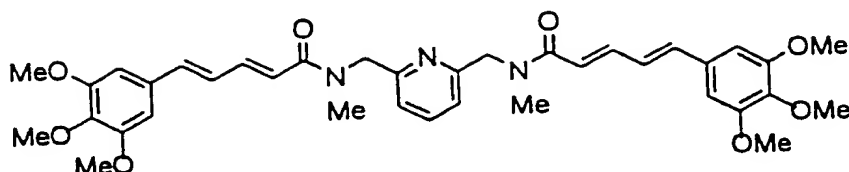
3.72(s, 6H), 3.81(s, 12H), 4.36(d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 4H), 6.18(d,  $J=15.2\text{Hz}$ , 2H),

6.79(d,  $J=15.5\text{Hz}$ , 2H), 6.81(s, 4H), 6.89(dd,  $J=15.5, 9.8\text{Hz}$ , 2H),

7.13-7.28(m, 4H), 7.20(dd,  $J=15.2, 9.8\text{Hz}$ , 2H), 8.06(br t,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H).

## 実施例 2 5

2, 6-ビス [N-メチル-N-[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル]アミノメチル]ピリジンの製造:



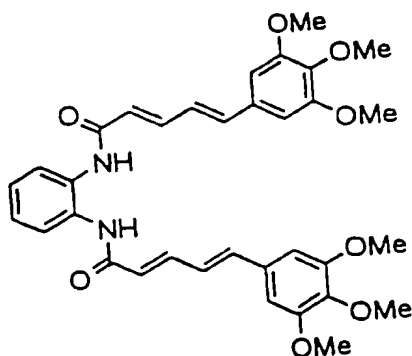
実施例 1 と同様の操作により、5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 371 mg (1.4 mmol) と 2, 6-ビス(メチルアミノメチル)ピリジン 115 mg (0.70 mmol) より標題化合物 103 mg (収率 22%) を淡黄色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 120°C)  $\delta$  :

3.05(s, 6H), 3.72(s, 6H), 3.81(s, 12H), 4.68(s, 4H),  
6.66(d, J=14.7Hz, 2H), 6.79(d, J=15.5Hz, 2H), 6.80(s, 4H),  
6.96(dd, J=15.5, 10.6Hz, 2H), 7.15(d, J=7.8Hz, 2H),  
7.24(dd, J=14.7, 10.6Hz, 2H), 7.73(t, J=7.8Hz, 1H).

## 実施例 2 6

N, N'-ビス [5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル]-1, 2-ジアミノベンゼンの製造:





実施例 4 と同様の操作により、5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエン酸 400 mg (1.5 mmol) と 1, 2 - ジアミノベンゼン 70 mg (0.65 mmol) から、標題化合物 378 mg (収率 97%) を無色結晶性粉末として得た。

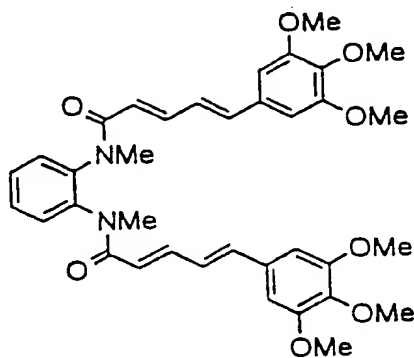
融点: 226 - 229 °C.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 120°C) δ :

3.73(s, 6H), 3.82(s, 12H), 6.33(d, J=15.1Hz, 2H), 6.84(s, 4H),  
6.89(d, J=15.5Hz, 2H), 6.99(dd, J=15.5, 9.7Hz, 2H), 7.13-7.19(m, 2H),  
7.35(dd, J=15.1, 9.7Hz, 2H), 7.61-7.67(m, 2H), 9.32(br s, 2H).

#### 実施例 27

N, N' - ビス [5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエノイル] - N, N' - ジメチル - 1, 2 - ジアミノベンゼンの製造:



実施例 12 と同様の操作により、実施例 26 の操作で合成した N, N' - ビス [5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエノイル] - 1, 2 - ジアミノベンゼン 166 mg (0.28 mmol) とヨウ化メチル 0.40 ml (6.4 mmol) から標題化合物 154 mg (収率 88%) を無色無定形粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 120°C) δ :

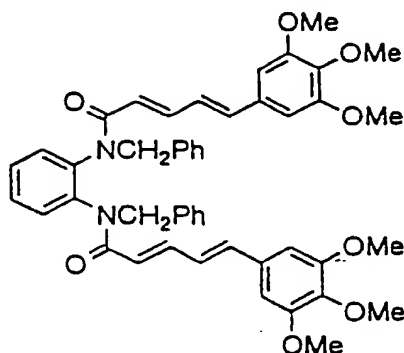
3.14(s, 6H), 3.68(s, 6H), 3.74(s, 12H), 6.02(br d, J=14.9Hz, 2H),

6.69-6.87(m, 4H), 6.72(s, 4H), 7.21(dd, J=14.9, 7.9Hz, 1H),

7.22(dd, J=14.9, 7.9Hz, 1H), 7.34-7.41(m, 2H), 7.44-7.51(m, 2H).

#### 実施例 28

N, N'-ビス[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル]-N, N'-ジベンジル-1, 2-ジアミノベンゼンの製造:



実施例 12と同様の操作により、実施例 26の操作で合成したN, N'-ビス[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル]-1, 2-ジアミノベンゼン168mg(0.28mmol)と臭化ベンジル0.65ml(5.5mmol)から標題化合物147mg(収率67%)を淡黄色無定形粉末として得た。

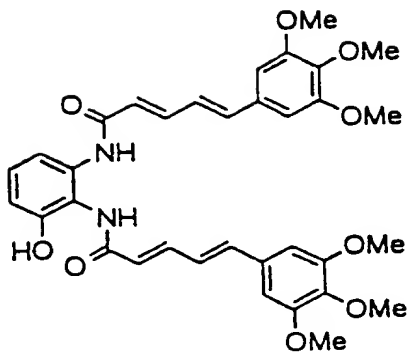
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 120°C)(アミド回転異性体の混合物)δ:

3.64-3.78(m, 18H), 3.60-5.30(br. 4H), 6.03(br. d, J=14.8Hz, 2H),

6.69-6.85(m, 8H), 7.00-7.08(m, 2H), 7.13-7.41(m, 14H).

#### 実施例 29

N, N'-ビス[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル]-2, 3-ジアミノフェノールの製造:



5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2 E, 4 E)-ジエン酸 286 mg (1.1 mmol) の無水ジメチルホルムアミド-無水塩化メチレン (0.1 ml-1.0 ml) 溶液に、氷冷下塩化オキサリル 0.12 ml (1.3 mmol) を加えた後、氷浴をはずし室温で 30 分攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、塩化 5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2 E, 4 E)-ジエノイルの粗結晶を得た。

2, 3-ジアミノフェノール 44 mg (0.35 mmol) の無水塩化メチレン (5 ml) 溶液にピリジン 2 ml (25 mmol) を加えた後氷冷し、塩化 5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2 E, 4 E)-ジエノイルの塩化メチレン (5 ml) 溶液を約 5 分かけ滴下した。滴下終了後更に 1 時間攪拌した後、反応混合物に水を加え、クロロホルム抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、得られた粗油状物 (515 mg) をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより N, N'-O-トリ[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2 E, 4 E)-ジエノイル]-2, 3-ジアミノフェノール 258 mg (収率 85%) を淡褐色無定形粉末として得た。

氷冷下、上記の操作により合成した N, N', O-トリ[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2 E, 4 E)-ジエノイル]-2, 3-ジアミノフェノール 196 mg (0.23 mmol) の無水メタノール-無水テトラヒドロフラン (3 ml-3 ml) 溶液に炭酸カリウム 19 mg (0.14 mmol) を加えた

後、氷浴をはずし室温で1時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸0.5 ml及び飽和食塩水5 mlを加え、クロロホルム抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、得られた粗油状物(515 mg)をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標題化合物の粗結晶126 mg(収率90%)を得た。得られた粗結晶をエタノール-エーテルより再結晶することにより淡黄色結晶性粉末を得た。

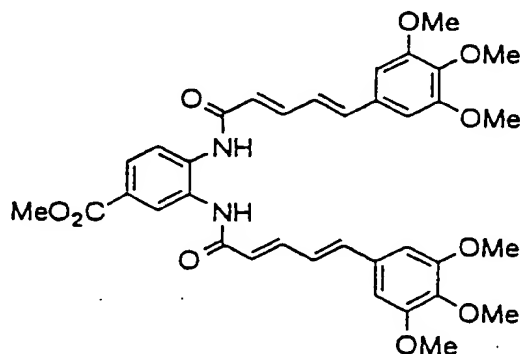
融点: 209-210°C.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 120°C) δ:

3.72(s, 3H), 3.73(s, 3H), 3.81(s, 6H), 3.81(s, 6H), 6.29(d, J=15.1Hz, 1H),  
6.40(d, J=15.1Hz, 1H), 6.74(dd, J=8.2, 1.5Hz, 1H), 6.83(s, 2H), 6.84(s, 2H),  
6.86(d, J=15.8Hz, 1H), 6.90(d, J=15.8Hz, 1H), 6.97(dd, J=15.8, 10.0Hz, 1H),  
6.99(dd, J=15.8, 10.0Hz, 1H), 7.07(dd, J=8.2, 8.2Hz, 1H),  
7.27(dd, J=8.2, 1.5Hz, 1H), 7.31(dd, J=15.1, 10.0Hz, 1H),  
7.36(dd, J=15.1, 10.0Hz, 1H), 9.08(br s, 1H), 9.10(br s, 2H).

### 実施例 30

N, N'-ビス[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル]-3, 4-ジアミノ安息香酸メチルの製造:



実施例4と同様の操作により、5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸389 mg(1.5 mmol)と3, 4-ジアミノ

安息香酸メチル 107 mg (0.65 mmol) から粗結晶を得、この粗結晶をエタノール-エーテルから再結晶することにより標題化合物 305 mg (収率 72%) を淡黄色結晶性粉末として得た。

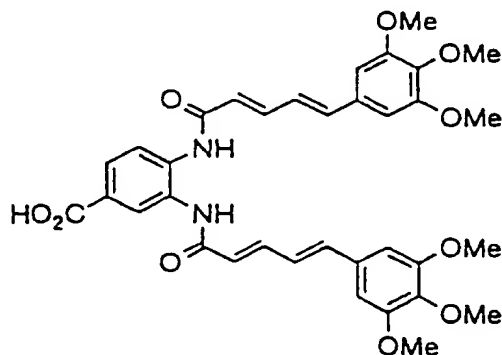
融点: 250°C以上。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 120°C) δ:

3.73(s, 3H), 3.73(s, 3H), 3.82(s, 6H), 3.83(s, 6H), 3.86(s, 3H),  
 6.36(d, J=15.0Hz, 1H), 6.37(d, J=15.0Hz, 1H), 6.85(s, 2H), 6.86(s, 2H),  
 6.91(d, J=15.5Hz, 2H), 7.00(dd, J=15.5, 9.5Hz, 2H),  
 7.38(dd, J=15.0, 9.5Hz, 2H), 7.75(dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H),  
 7.92(d, J=8.6Hz, 1H), 8.24(d, J=2.0Hz, 1H), 9.48(br s, 1H),  
 9.50(br s, 1H).

### 実施例 31

N, N'-ビス[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル]-3, 4-ジアミノ安息香酸の製造:



実施例 10 と同様の操作により、実施例 30 の操作で合成した N, N'-ビス[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル]-3, 4-ジアミノ安息香酸メチル 153 mg (0.23 mmol) から粗結晶を得、この粗結晶をエタノール-エーテルから再結晶することにより標題化合物 141 mg (収率 94%) を淡黄色結晶性粉末として得た。

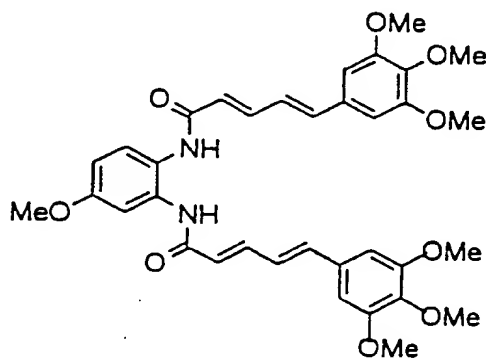
融点：202－205℃.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 120℃)(カルボキシ基 OH プロトンは観測されなかった)  $\delta$  :

3.73(s, 6H), 3.82(s, 6H), 3.82(s, 6H), 6.36(d,  $J=14.9\text{Hz}$ , 1H),  
6.36(d,  $J=14.9\text{Hz}$ , 1H), 6.85(s, 2H), 6.86(s, 2H), 6.91(d,  $J=15.5\text{Hz}$ , 2H),  
7.00(dd,  $J=15.5, 9.5\text{Hz}$ , 2H), 7.38(dd,  $J=14.9, 9.5\text{Hz}$ , 2H),  
7.74(dd,  $J=8.4, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.88(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.21(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H),  
9.47(br s, 2H).

### 実施例 3 2

N, N'-ビス[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル]-1, 2-ジアミノ-4-メトキシベンゼンの製造:



実施例 4 と同様の操作により、5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 171 mg (0.65 mmol) と 1, 2-ジアミノ-4-メトキシベンゼン・2 塩酸塩 65 mg (0.31 mmol) から粗結晶を得、この粗結晶をエタノール-エーテルから再結晶することにより標題化合物 133 mg (収率 68%) を淡黄色結晶性粉末として得た。

融点：231－233℃.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 120℃)  $\delta$  :

3.73(s, 6H), 3.77(s, 3H), 3.82(s, 6H), 3.82(s, 6H),  
6.30(d,  $J=15.0\text{Hz}$ , 1H), 6.31(d,  $J=15.0\text{Hz}$ , 1H), 6.75(dd,  $J=8.8, 2.8\text{Hz}$ , 1H),

1.30(s, 18H), 3.84(s, 6H), 4.34(d, J=6.1Hz, 4H), 6.13(br d, J=15.0Hz, 2H),  
6.89(ddd, J=15.6, 10.5, 0.5Hz, 2H), 6.93-7.00(m, 4H), 7.05(d, J=15.6Hz, 2H),  
7.20(dd, J=15.0, 10.5Hz, 2H), 7.23(s, 4H), 7.42(d, J=7.8Hz, 2H),  
7.98(br t, J=6.1Hz, 2H).

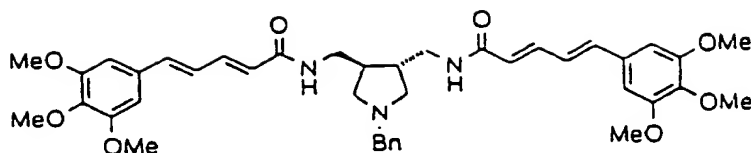
#### 参考例 1

trans - 1 - ベンジル - 3, 4 - ビス(アミノメチル)ピロリジンの製造:  
氷冷下、フマロニトリル 291 mg (3.7 mmol) 及び N - ベンジル - N - (メトキシメチル)トリメチルシリルメチルアミン 1.06 g (4.5 mmol) の無水塩化メチレン (7.5 ml) 溶液に 1 M トリフルオロ酢酸塩化メチレン溶液 0.37 ml (0.37 mmol) を加えた後、氷浴をはずし室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより trans - 1 - ベンジル - 3, 4 - ジシアノピロリジンを含む油状物 789 mg を得た<sup>(1)</sup>。この様にして得た油状物 789 mg のエタノール - クロロホルム (10 : 1, 22 ml) 溶液に酸化白金 54.6 mg を加え、水素雰囲気下室温で 3 日間攪拌した。セライトを用いた吸引濾過により反応混合物から触媒を除去し、濾液を減圧濃縮した。濃縮残渣の水 - メタノール溶液に炭酸カリウム 1.5 g (11 mmol) を加え、攪拌後再度減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 403 mg (収率 49%) を無色油状物として得た。

(1) Terao, Y.; Kotaki, H.; Imai, N.; Achiwa, K. Chem. Pharm. Bull. 1985, 33, 2762-2766.

#### 実施例 43

trans - 1 - ベンジル - 3, 4 - ビス [5 (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ペンター (2E, 4E) - ジエノイルアミノメチル] ピロリジンの製造:



実施例 4 と同様の操作により、5-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）ペンター（2 E, 4 E）-ジエン酸 191 mg（0.73 mmol）と参考例 1 に示した方法で合成した trans-1-ベンジル-3, 4-ビス（アミノメチル）ピロリジン 72 mg（0.33 mmol）から標題化合物 88 mg（収率 38%）を淡黄色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 120°C)  $\delta$  :

- 1.98-2.13(m, 2H), 2.36(dd, J=9.1, 5.4Hz, 2H), 2.71(dd, J=9.1, 7.1Hz, 2H),  
 3.19(ddd, J=13.3, 6.1, 6.1Hz, 2H), 3.25(ddd, J=13.3, 6.1, 6.1Hz, 2H),  
 3.58(s, 2H), 3.72(s, 6H), 3.80(s, 12H), 6.11(d, J=15.1Hz, 2H),  
 6.77(d, J=15.1Hz, 2H), 6.78(s, 4H), 6.86(dd, J=15.1, 9.4Hz, 2H),  
 7.12-7.32(m, 5H), 7.15(dd, J=15.1, 9.4Hz, 2H), 7.58(br t, J=6.1Hz, 2H).

#### 参考例 2

trans-1-メチル-3, 4-ビス（tert-ブトキシカルボニルアミノメチル）ピロリジンの製造：

参考例 1 に示した方法で合成した trans-1-ベンジル-3, 4-ビス（アミノメチル）ピロリジン 304 mg（1.4 mmol）の 1, 4-ジオキサン（5 ml）溶液に、氷冷下、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 4.2 ml（4.2 mmol）及び tert-ブチルジカーボナート 917 mg（4.2 mmol）を加え 1 時間撹拌した。氷浴をはずし、室温で 24 時間撹拌した後、反応混合物をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、trans-1-ベンジル-3,



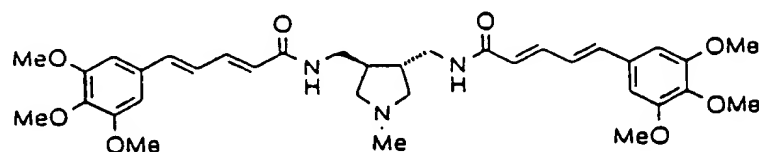
4-ビス (tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) ピロリジン 256 mg (収率 44%) を無色油状物として得た。

この様にして得た trans-1-ベンジル-3, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) ピロリジン 203 mg (0.49 mmol) のメタノール (5 ml) 溶液に 10% パラジウム-炭素 50 mg 及びギ酸 0.25 ml (6.6 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。セライトを用いた吸引濾過により反応混合物から触媒を除去し、濾液を減圧濃縮した。得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、trans-3, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) ピロリジン 165 mg (定量的) を無色油状物として得た。

上記の操作で合成した trans-3, 4-ビス- (tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) ピロリジン 145 mg (0.44 mmol) のアセトニトリル (1.5 ml) 溶液に 37% ホルムアルデヒド水溶液 0.20 ml (2.7 mmol) 及び水素化シアノホウ素ナトリウム 46.9 mg (0.75 mmol) を加えた。室温で 20 分攪拌した後、この溶液に酢酸を加え pH 約 5 に調整し、室温でさらに 30 分攪拌した。反応混合物に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え pH 約 10 とした後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮することにより得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物の粗結晶 90.1 mg (収率 60%) を得た。

#### 実施例 44

trans-1-メチル-3, 4-ビス [5- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ペンター (2E, 4E) -ジエノイルアミノメチル] ピロリジンの製造:



参考例 2 に示した方法で合成した trans - 1 - メチル - 3, 4 - ビス (tert - ブトキシカルボニルアミノメチル) ピロリジン 81 mg (0.24 mmol) の塩化メチレン (1 ml) 溶液に、氷冷下トリフルオロ酢酸 (0.5 ml) を加え、2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、trans - 1 - メチル - 3, 4 - ビス (アミノメチル) ピロリジン三トリフルオロ酢酸塩を含む油状物を得た。実施例 4 と同様の操作により、この油状物と 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエン酸 153 mg (0.58 mmol) から標題化合物の粗結晶 97 mg (収率 64%) を得た。この粗結晶をクロロホルム - ジエチルエーテルより再結晶することにより無色結晶性粉末を得た。

融点: 197 - 200 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 120 °C) δ:

- 1.97-2.12(m, 2H), 2.25(s, 3H), 2.30(dd, J=9.2, 5.0Hz, 2H),
- 2.64(dd, J=9.2, 6.4Hz, 2H), 3.12-3.29(m, 4H), 3.72(s, 6H), 3.80(s, 12H),
- 6.12(d, J=15.1Hz, 2H), 6.78(d, J=15.6Hz, 2H), 6.79(s, 4H),
- 6.87(dd, J=15.6, 9.6Hz, 2H), 7.16(dd, J=15.1, 9.6Hz, 2H),
- 7.59(br t, J=5.4Hz, 2H).

### 参考例 3

trans - 3, 4 - ビス (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 1 - メチルピロリジンの製造:

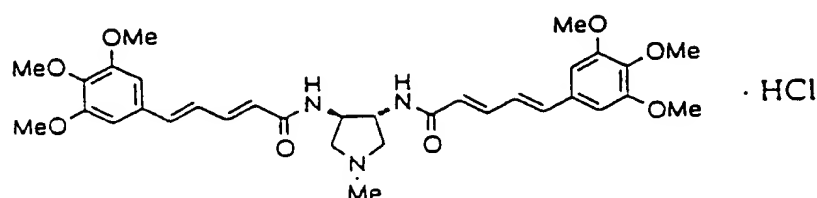
trans - 3, 4 - ビス (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジン (I) 770 mg (2.5 mmol) のアセトニトリル (11 ml) 溶液に 37%ホルムアルデヒド水溶液 1.1 ml (15 mmol) 及び水素化シアノホウ素ナトリウム 270 mg (4.3 mmol) を加えた。室温で 20 分攪拌した後、この溶液に酢酸を加え pH 約 5 に調整し、室温でさらに 30 分攪拌した。反応混合物に 2.5 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え pH 約 10 とした後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮することにより得られた粗油状物をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 730 mg (収率 91%) を無色油状物として得た。

(1) Yoon, S. S.; Still, W.C. Tetrahedron 1995, 51, 567-578.

#### 実施例 45

trans - 3, 4 - ビス [5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエノイルアミノ] - 1 - メチルピロリジン塩酸塩の製造:



参考例 3 に示した方法で合成した trans - 3, 4 - ビス (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 1 - メチルピロリジン 100 mg (0.32 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に 4 規定塩化水素酢酸エチル溶液 (2 ml) を加え、室温で 2 時間、次いで 50 °C の浴内で 30 分撹拌した後、反応混合物を減圧濃縮することにより trans - 3, 4 - ジアミノ - 1 - メチルピロリジン三塩酸塩を含む油状物 80 mg を得た。実施例 4 と同様の操作により、この油状物 80 mg と 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエン酸 184 mg (0.70 mmol) から trans - 3, 4 - ビス [5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエノイルアミノ] - 1 - メチルピロリジン 66 mg (収率 34%) を淡黄色無定形粉末として得た。得られた無定形粉末 60 mg (0.090 mmol) のエタノール (1 ml) 溶液に 1 規定塩酸 0.10 ml (0.10 mmol) を加え、減圧濃縮することにより標題化合物を淡黄色無定形粉末として得た。

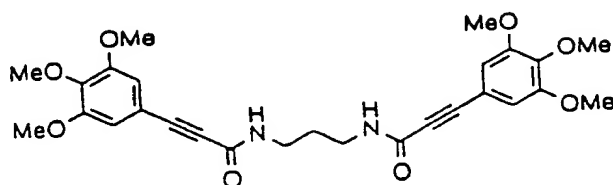
<sup>1</sup>H-NMR (標題化合物の遊離塩基のデータ) (DMSO-d<sub>6</sub>, 120 °C) δ :

2.27 (s, 3H), 2.60-2.70 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.82 (s, 12H).

4.20-4.30(m, 2H), 6.13(d, J=15.9Hz, 2H), 6.81(s, 4H), 6.73-6.92(m, 4H),  
7.16 (dd, J=15.0, 10.0Hz, 2H), 7.80-7.90(m, 2H).

#### 実施例 4 6

N, N' -ビス [3 - (3, 4, 5 -トリメトキシフェニル) - 2 - プロピノ  
イル] - 1, 3 - ジアミノプロパンの製造 :



実施例 1 と同様の操作により、3 - (3, 4, 5 -トリメトキシフェニル) -  
2 - プロピン酸 260 mg (1.1 mmol) と 1, 3 - ジアミノプロパン 37 mg  
(0.51 mmol) から粗結晶を得、この粗結晶をアセトン-ジエチルエーテル  
から再結晶することにより標題化合物 118 mg (収率 46%) を無色結晶性粉末  
として得た。

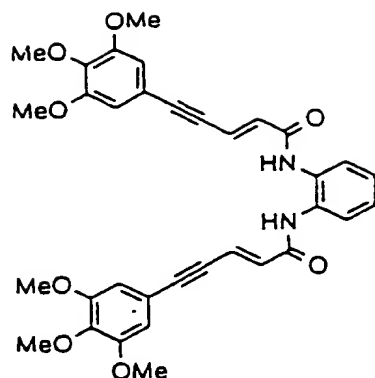
融点 : 158 - 160 °C.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ :

1.78(br tt, J=6.2, 6.2Hz, 2H), 3.46(br dt, J=6.2, 6.2Hz, 4H), 3.85(s, 12H),  
3.88(s, 6H), 6.56(br t, J=6.2Hz, 2H), 6.79(s, 4H).

#### 実施例 4 7

N, N' -ビス [5 - (3, 4, 5 -トリメトキシフェニル) ペンター (2 E)  
- エン - 4 - イノイル] - 1, 2 - ジアミノベンゼンの製造 :



実施例 4 と同様の操作により、5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E)-エン-4-イン酸 115 mg (0.44 mmol) と 1, 2-ジアミノベンゼン 22 mg (0.20 mmol) から標題化合物の粗結晶 92 mg (収率 77%) を得た。この粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより淡黄色針状晶を得た。

融点: 232-234°C.

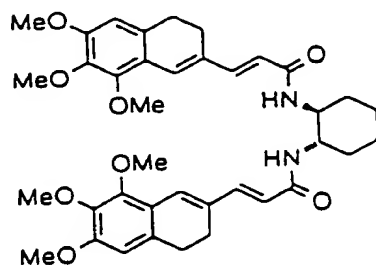
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 120°C) δ:

3.74(s, 6H), 3.80(s, 12H), 6.70(d, J=15.6Hz, 2H), 6.87(d, J=15.6Hz, 2H),

7.15-7.21(m, 2H), 7.64-7.71(m, 2H), 9.33(br s, 2H).

#### 実施例 48

trans-N, N'-ビス[3-(3, 4-ジヒドロ-6, 7, 8-トリメトキシ-2-ナフチル)プロパー(2E)-エノイル]-1, 2-ジアミノシクロヘキサンの製造:



実施例 4 と同様の操作により、3-(3,4-ジヒドロ-6,7,8-トリメトキシ-2-ナフチル)プロパー(2E)-エン酸 160 mg (0.55 mmol) と trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン 29 mg (0.25 mmol) から標題化合物の粗結晶 165 mg (収率 99%) を得た。この粗結晶をクロロホルム-ヘキサンから再結晶することにより淡黄色結晶性粉末を得た。

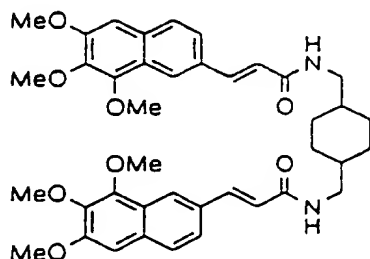
融点: 189-191°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 120°C)  $\delta$ :

- 1.23-1.38(m, 4H), 1.60-1.75(m, 2H), 1.90-2.00(m, 2H),  
 2.36(dd, J=8.0, 8.0 Hz, 4H), 2.74(dd, J=8.0, 8.0 Hz, 4H), 3.40-3.55(m, 2H),  
 3.73(s, 6H), 3.78(s, 6H), 3.81(s, 6H), 6.04(d, J=15.4 Hz, 2H), 6.60(s, 2H),  
 6.83(s, 2H), 7.18(d, J=15.4 Hz, 2H), 7.35-7.42(m, 2H).

#### 実施例 49

1,4-ビス[3-(6,7,8-トリメトキシ-2-ナフチル)プロパー(2E)-エノイルアミノメチル]シクロヘキサンの製造:



実施例 4 と同様の操作により、3-(6,7,8-トリメトキシ-2-ナフチル)プロパー(2E)-エン酸 60 mg (0.21 mmol) と 1,4-ビス(アミノメチル)シクロヘキサン 14 mg (0.10 mmol) から標題化合物 40 mg (収率 60%) を淡黄色無定形粉末として得た。

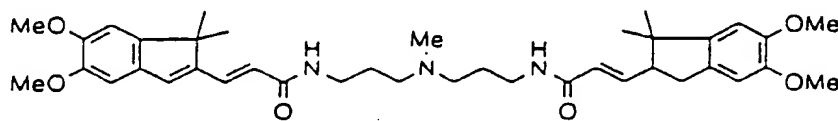
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 120°C)(ジアステレオマーの混合物; アミド回転異性体の混合

物；アミドC(=O)NHプロトンは観測されなかった)  $\delta$  :

1.43-1.55(m, 8H), 1.75-1.85(m, 2H), 3.09(m, 1H), 3.20(m, 1H),  
 3.45-3.53(m, 2H), 3.88(s, 6H), 3.93(s, 6H), 4.00(s, 6H),  
 6.69(d, J=15.6Hz, 2H), 7.50-7.56(m, 2H), 7.57-7.65(m, 2H), 7.12(s, 2H),  
 7.74(d, J=8.5Hz, 2H), 8.04(s, 2H).

#### 実施例 5 0

N, N'-ビス [N- [3- (5, 6-ジメトキシ-1, 1-ジメチル-2-インデニル) プロパー (2E)-エノイル] -3-アミノプロピル] メチルアミンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、3- (5, 6-ジメトキシ-1, 1-ジメチル-2-インデニル) プロパー (2E)-エン酸 30 mg (0.11 mmol) と N, N'-ビス (3-アミノプロピル) メチルアミン 7.0 mg (0.048 mmol) から標題化合物 30 mg (収率 95%) を淡黄色無定形粉末として得た。

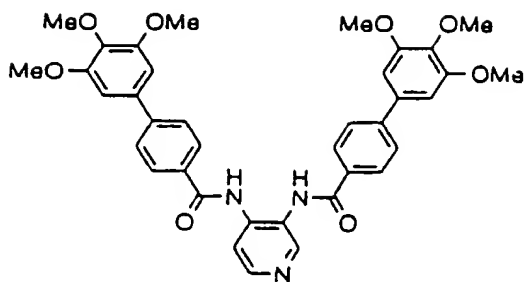
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 120°C)  $\delta$  :

1.31(s, 12H), 1.50-1.68(m, 4H), 2.19(s, 3H), 2.38(t, J=7.0Hz, 4H),  
 3.15-3.25(m, 4H), 3.76(s, 6H), 3.81(s, 6H), 6.30(d, J=16.1Hz, 2H),  
 6.89(s, 2H), 6.98(s, 2H), 7.04(s, 2H), 7.25(d, J=16.1Hz, 2H),  
 7.58-7.67(m, 2H).

#### 実施例 5 1

N, N'-ビス [4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンゾイル] -

## 3, 4-ジアミノピリジンの製造:



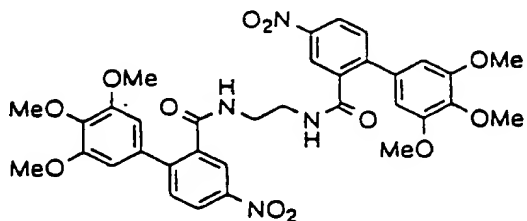
実施例 4 と同様の操作により、4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸 230 mg (0.80 mmol) と 3, 4-ジアミノピリジン 22 mg (0.20 mmol) から標題化合物の粗結晶 100 mg (収率 77%) を得た。この粗結晶をエタノール-ヘキサンから再結晶することにより淡黄色針状晶を得た。融点: 225-226°C.

<sup>1</sup>H-NMR(アミド回転異性体の混合物)(DMSO-d<sub>6</sub>, 120°C) δ:

3.75(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.86(s, 6H), 3.87(s, 6H), 6.96(s, 2H),  
6.97(s, 2H), 7.74-7.82(m, 4H), 7.97(br d, J=5.3Hz, 1H),  
7.99(d, J=8.7Hz, 2H), 8.06(d, J=8.7Hz, 2H), 8.41(d, J=5.3Hz, 1H),  
8.75(br s, 1H), 9.96(br s, 2H).

## 実施例 5 2

N, N'-ビス[5-ニトロ-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル]エチレンジアミンの製造:





実施例 1 と同様の操作により、5-ニトロ-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸 73 mg (0.22 mmol) とエチレンジアミン 6.0 mg (0.10 mmol) から標題化合物の粗結晶 61 mg (収率 88%) を得た。この粗結晶を塩化メチレン-ヘキサンから再結晶することにより淡黄色結晶性粉末を得た。

融点: 250°C以上。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 120°C) δ:

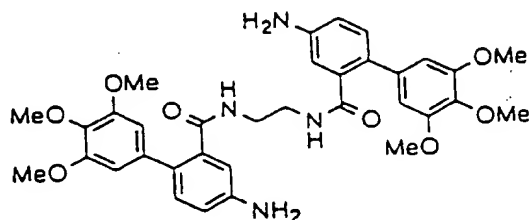
3.13-3.21(m, 4H), 3.74(s, 6H), 3.78(s, 12H), 6.74(s, 4H),

7.68(d, J=8.5Hz, 2H), 7.93-8.01(m, 2H), 8.18(d, J=2.4Hz, 2H),

8.23(dd, J=8.5, 2.4Hz, 2H).

#### 実施例 53

N, N'-ビス[5-アミノ-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル]エチレンジアミンの製造:



実施例 52 に示した方法で合成した N, N'-ビス[5-ニトロ-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル]エチレンジアミン 20 mg (0.028 mmol) の酢酸-酢酸エチル (1:3, 2 ml) 溶液に 10%パラジウム-炭素 20 mg を加え、水素雰囲気下室温で 3 時間攪拌した。セライトを用いた吸引濾過により反応混合物から触媒を除去し、濾液を減圧濃縮した。濃縮残渣のクロロホルム溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、

無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮することにより、標題化合物の粗結晶 17 mg (定量的) を得た。この粗結晶を塩化メチレン-ジエチルエーテルから再結晶することにより淡黄色結晶性粉末を得た。

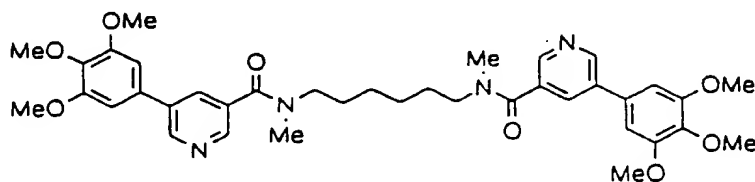
融点: 250 °C 以上.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 120 °C)  $\delta$  :

2.98-3.15(m, 4H), 3.69(s, 6H), 3.74(s, 12H), 4.86(br s, 4H), 6.56(s, 4H),  
6.61(d, J=2.4Hz, 2H), 6.65(dd, J=8.2, 2.4Hz, 2H), 7.04(d, J=8.2Hz, 2H),  
7.25-7.33(m, 2H).

#### 実施例 54

N, N' -ビス [5 - (3, 4, 5 -トリメトキシフェニル) - 3 -ピリジンカルボニル] - N, N' -ジメチル - 1, 6 -ジアミノヘキサン の製造 :



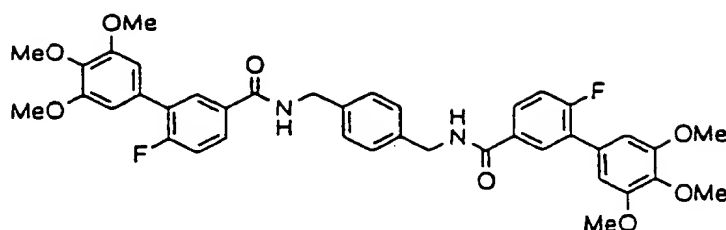
実施例 1 と同様の操作により、5 - (3, 4, 5 -トリメトキシフェニル) - 3 -ピリジンカルボン酸 95 mg (0.33 mmol) と N, N' -ジメチル 1, 6 -ジアミノヘキサン 22 mg (0.15 mmol) から標題化合物 101 mg (収率 97%) を淡黄色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 120 °C)  $\delta$  :

1.22(t, J=6.8, 4H), 1.49-1.64(m, 4H), 2.91(s, 6H), 3.23-3.40(m, 4H),  
3.75(s, 6H), 3.83(s, 12H), 6.96(s, 4H), 7.97(dd, J=2.1, 1.9Hz, 2H),  
8.48(d, J=1.9Hz, 2H), 8.88(d, J=2.1Hz, 2H).

## 実施例 5 5

1, 4-ビス [4-フルオロ-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンゾイルアミノメチル] ベンゼンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、4-フルオロ-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸 135 mg (0.44 mmol) と 1, 4-ビス (アミノメチル) ベンゼン 27 mg (0.20 mmol) から標題化合物 130 mg (収率 91%) を無色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (アミド回転異性体の混合物) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $120^\circ\text{C}$ )  $\delta$ :

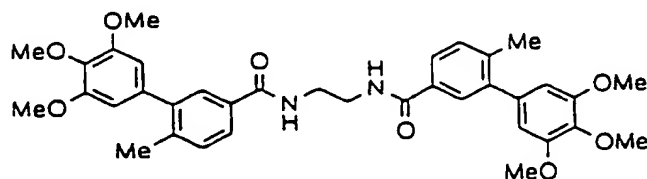
3.76 (s, 6H), 3.82 (s, 12H), 4.47 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 4H), 6.82 (s, 2H), 6.83 (s, 2H),

7.28 (dd,  $J=10.4, 8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.29 (s, 4H), 7.87 (ddd,  $J=8.5, 4.8, 2.4\text{Hz}$ , 2H),

7.98 (dd,  $J=7.5, 2.4\text{Hz}$ , 2H), 8.63 (br t,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H).

## 実施例 5 6

N, N'-ビス [4-メチル-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンゾイル] エチレンジアミンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、4-メチル-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸 133 mg (0.44 mmol) とエチレンジアミン 12 mg (0.20 mmol) から標題化合物の粗結晶 100 mg (収率 79%) を得た。この粗結晶をエタノール-ヘキサンから再結晶することにより無色結晶性粉末を得た。

融点: 204-206°C.

<sup>1</sup>H-NMR(アミド回転異性体の混合物)(DMSO-d<sub>6</sub>, 120°C) δ:

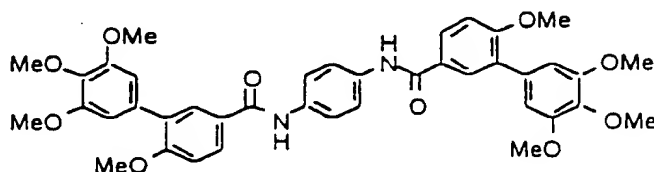
2.27(s, 6H), 3.47-3.49(m, 4H), 3.75(s, 6H), 3.79(s, 12H), 6.57(s, 4H),

7.30(d, J=7.8Hz, 2H), 7.68(br d, J=1.9Hz, 2H), 7.69(br dd, J=7.8, 1.9Hz, 2H),

8.07-8.17(m, 2H).

#### 実施例 57

N, N'-ビス[4-メトキシ-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル]-1, 4-ジアミノベンゼンの製造:



実施例 4 と同様の操作により、4-メトキシ-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸 98 mg (0.31 mmol) と 1, 4-ジアミノベンゼン二塩酸塩 25 mg (0.14 mmol) から粗結晶を得、この粗結晶をメタノール-クロロホルム-ジエチルエーテルから再結晶することにより標題化合物 52 mg (収率 53%) を淡黄色結晶性粉末として得た。

融点: 250°C以上.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 120°C)  $\delta$  :

3.77(s, 6H), 3.83(s, 12H), 3.86(s, 6H), 6.83(s, 4H), 7.19(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H),

7.69(s, 4H), 7.94(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 2H), 7.96(dd,  $J=8.5, 2.0\text{Hz}$ , 2H),

9.73(s, 2H).

#### 試験例 1

##### I g E 抗体産生抑制作用の評価

マウス (Balb/C, 雄性、8週令) から脾臓を摘出し、0.3% BSA/HBSS 中で細切後、200 mesh スクリーンを用い単個細胞とし、更に 0.75% 塩化アンモニウム - 17 mM Tris 溶液により溶血させ、RPMI 1640 培地 / 25 mM HPES / 0.3% BSA を用いて脾臓細胞浮遊液 ( $1 \times 10^7 / \text{ml}$ ) を調製した。マウス 抗マウス Thy-1, 2 モノクローナル抗体 (Cedarlane 社製) と 4°C にて 1 時間反応後、遠心し、沈渣細胞を再度浮遊させた ( $1 \times 10^7 / \text{ml}$ , RPMI/HPES/BSA)。次に低細胞毒性ウサギ補体 (Cedarlane 社製) と 37°C にて 1 時間反応させた後、lympholyte M (Cedarlane 社製) を用いた比重遠心法により死細胞を除去し、生細胞として B 細胞分画を得た。

96 穴プレートを用い、B 細胞 ( $10^5 / 0.2 \text{ ml / well}$ ) を LPS (E. coli 026:B6, DIFCO 社製) と共に 1 日培養した後、マウス IL-4 (Genzyme 社製) を添加し、更に 7 日間培養した。

薬物は培養初日に添加し、培養後、培養上清中の I g E 量を ELISA 法にて測定することにより、薬物の I g E 抗体産生抑制作用を算定した。薬物濃度  $10^{-5} \text{ M}$  での阻害活性を表 1 に示した。

表 1

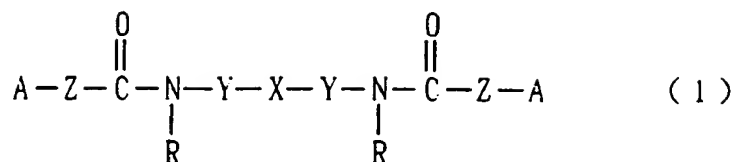
試験化合物（実施例No.）	I g E 抗体産生抑制作用（％）
5	90
15	100
22	90
26	85
38	80

## 産業上の利用可能性

本発明のジアミド化合物（1）は、I g E 抗体産生抑制作用を有するので、I g E が関与する免疫疾患、例えば喘息等の各種アレルギー疾患の予防、治療用の医薬として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 次の一般式(1)



(式中、Aは置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、ジヒドロナフチル基、インデニル基、ピリジル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基又はイソキノリル基を示し；

Xは置換基を有していてもよい低級アルキレン基；置換基を有していてもよい脂肪族環状化合物、置換基を有していてもよい芳香族化合物もしくは置換基を有していてもよい複素環化合物の2価残基；置換基を有していてもよいイミノ基；硫黄原子又は酸素原子を示し；

Yは単結合又は低級アルキレン基を示し；Zは基 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-(\text{CH}=\text{CH})_2-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-$ 又は置換基を有していてもよいベンゼン、ピリジン、ピリミジンもしくはピラジンの二価残基を示し；

Rは水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す。

ただし、Xがエチレン基であり、Yが単結合であり、Zが $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり、かつRが水素原子であるときは、Aはフェニル基、4-クロロフェニル基及び4-メトキシフェニル基のいずれでもなく；Xがトリメチレン基であり、Yが単結合であり、Zが $-(\text{CH}=\text{CH})_2-$ であり、かつRが水素原子であるときは、Aは3,4-ジクロロフェニル基でなく；Xがテトラメチレン基であり、Yが単結合であり、Zが $-\text{CH}=\text{CH}-$ 又は $-(\text{CH}=\text{CH})_2-$ であり、かつRが水素原子であるときは、Aは3,4-ジヒドロフェニル基、3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル基、

3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル基及び3,4-ジメトキシフェニル基のいずれでもない。)で表される化合物、その塩又はその溶媒和物。

2. Aが、水酸基、ハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子が置換してもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基及び低級アルキルチオ基から選ばれる1～3個が置換していてもよいフェニル基、ナフチル基、ジヒドロナフチル基、インデニル基、ピリジル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基又はイソキノリル基である請求項1記載の化合物、その塩又はその溶媒和物。

3. Xが、カルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基が置換していてもよい低級アルキレン基である請求項1記載の化合物、その塩又はその溶媒和物。

4. Xがハロゲン原子、水酸基、一級、二級もしくは三級のアミノ基が置換していてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ニトロ基、シアノ基又はアラルキル基が置換していてもよい炭素数5～8のシクロアルカンの2価残基である請求項1記載の化合物、その塩又はその溶媒和物。

5. Xがハロゲン原子、水酸基、一級、二級もしくは三級のアミノ基が置換していてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ニトロ基、シアノ基又はアラルキル基が置換していてもよいフェニレン基である請求項1記載の化合物、その塩又はその溶媒和物。

6. Xがハロゲン原子、水酸基、一級、二級もしくは三級のアミノ基が置換していてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ニトロ基、シアノ基又はアラルキル基が置換していてもよいピリジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン又はホモピペラジンの2価残基である請求項1記載の化合物、その塩又はその溶媒和物。



7. 請求項 1～6 記載の化合物、その塩又はこれらの溶媒和物を有効成分とする医薬。
8. Ig E 抗体産生抑制剤である請求項 7 記載の医薬。
9. アレルギー性免疫疾患の予防、治療剤である請求項 7 又は 8 記載の医薬。
10. 喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、炎症性大腸疾患又は接触性皮膚炎の予防、治療剤である請求項 7～9 のいずれか 1 項記載の医薬。
11. 請求項 1～6 記載の化合物及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。
12. 請求項 1～6 記載の化合物の医薬としての使用。
13. 医薬が Ig E 抗体産生抑制剤である請求項 12 記載の使用。
14. 医薬がアレルギー性免疫疾患の予防、治療剤である請求項 12 記載の使用。
15. 医薬が、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、炎症性大腸疾患又は接触性皮膚炎の予防、治療剤である請求項 12 記載の使用。
16. 請求項 1～6 記載の化合物の有効量を投与することを特徴とするアレルギー性免疫疾患の処置方法。
17. アレルギー性免疫疾患が、喘息、アレルギー性鼻炎、炎症性大腸疾患又は接触性皮膚炎である請求項 16 記載の処置方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03603

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07C235/34, 235/36, 235/38, C07D213/40, 213/76, 295/12,  
A61K31/16, 31/245, 31/44, 31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07C235/34, 235/36, 235/38, C07D213/40, 213/76, 295/12,  
A61K31/16, 31/245, 31/44, 31/495

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 3-48648, A (Boehringer Mannheim GmbH.), March 1, 1991 (01. 03. 91) & EP, 404039, A1	1-17
A	JP, 3-52852, A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), March 7, 1991 (07. 03. 91) (Family: none)	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
January 6, 1998 (06. 01. 98)

Date of mailing of the international search report  
March 3, 1998 (03. 03. 98)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>8</sup> C07C235/34, 235/36, 235/38, C07D213/40, 213/76,  
295/12, A61K31/16, 31/245, 31/44, 31/495

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>8</sup> C07C235/34, 235/36, 235/38, C07D213/40, 213/76,  
295/12, A61K31/16, 31/245, 31/44, 31/495

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 3-48648, A (ベーリンガー・マンハイム・ゲゼル シャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング) 1. 3月. 1 991 (01. 03. 91) & EP, 404039, A1	1-17
A	J P, 3-52852, A (山之内製薬株式会社) 7. 3月. 19 91 (07. 03. 91) (ファミリーなし)	1-17

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 参考文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06. 01. 98

国際調査報告の発送日

03/03/98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐藤 修

4H

7106

電話番号 03-3581-1101 内線 3445